

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar SUFLAVETM de forma segura y eficaz. Consulte la información de prescripción completa de SUFLAVE. SUFLAVE (polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio para solución oral)

Aprobación inicial en EE. UU.: 2023

INDICACIONES Y USO

SUFLAVE es un laxante osmótico indicado para la limpieza del colon en preparación para la colonoscopia en adultos. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Preparación y administración (2.1)

- Se requiere la administración de dos dosis de SUFLAVE como preparación total para una colonoscopia.
- Cada dosis de SUFLAVE equivale a un frasco con un sobre saborizante.
- Se debe reconstituir cada frasco con agua antes de la ingestión.
- Después de cada dosis de SUFLAVE, se debe beber 16 onzas adicionales de agua.
- Suspender el consumo de líquidos al menos 2 horas antes de la colonoscopia.

Dosificación y administración recomendadas (2.2)

El esquema de dosis dividida (dos días) recomendado consiste en dos dosis de SUFLAVE:

- Día 1, dosis 1; noche previa a la colonoscopia:***
 - 1 frasco con un sobre saborizante

- Día 2, dosis 2; mañana de la colonoscopia (de 5 a 8 horas previas a la colonoscopia y no antes de 4 horas después de iniciar la dosis 1):***
 - 1 frasco con un sobre saborizante

Para obtener la información completa sobre la preparación previa a la colonoscopia y el manejo del esquema de administración, consulte la información de prescripción completa. (2.1, 2.2)

CONCENTRACIÓN Y PRESENTACIÓN DE DOSIS

Para solución oral: dos frascos y dos sobres saborizantes.

- Cada frasco contiene 178.7 g de polietilenglicol 3350, 7.3 g de sulfato de sodio, 1.12 g de cloruro de potasio, 0.9 g de sulfato de magnesio y 0.5 g de cloruro de sodio. El frasco también contiene saborizante de lima limón. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Obstrucción intestinal o íleo (4, 5,6)
- Perforación intestinal (4, 5,6)
- Colitis tóxica o megacolon tóxico (4)
- Retención gástrica (4)
- Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de SUFLAVE (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Riesgo de alteraciones electrolíticas y de líquidos;** recomendar la hidratación adecuada, evaluar los demás medicamentos en uso y considerar hacer un análisis de laboratorio antes y después de cada uso. (5.1, 7.1)
- Arritmias cardíacas;** considerar la realización de un electrocardiograma antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes que presentan mayor riesgo. (5.2)
- Convulsiones;** se debe tener precaución con los pacientes que presentan antecedentes de convulsiones y los pacientes con mayor riesgo de sufrir convulsiones, incluidos los medicamentos que reducen el umbral convulsivo. (5.3, 7.1)
- Úlceras en la mucosa colónica;** considerar la potencial aparición de úlceras al interpretar los resultados de la colonoscopia en pacientes con sospecha o diagnóstico confirmado de enfermedad intestinal inflamatoria. (5.5)
- Pacientes con disfunción renal o que usan medicamentos concomitantes que afectan la función renal;** se debe tener precaución, asegurar hidratación adecuada y considerar hacer análisis de laboratorio. (5.4, 7.1)
- Sospecha de obstrucción o perforación gastrointestinal:** descartar el diagnóstico antes de la administración. (4, 5,6)
- Pacientes con riesgo de aspiración;** observar durante la administración. (5.7)
- Reacciones de hipersensibilidad, incluida la anafilaxia;** indicar a los pacientes que busquen atención médica inmediata si presentan algún síntoma. (5.8)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (≥ 2 %) son náuseas, distensión abdominal, vómitos, dolor abdominal y cefalea. (6.1)

Para informar sobre **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Braintree Laboratories, Inc. llamando al 1-800-874-6756, o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088), o en www.fda.gov/medwatch.**

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Medicamentos que aumentan el riesgo de desequilibrio electrolítico y de líquidos. (7.1)

Para información sobre **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Braintree Laboratories, Inc. llamando al 1-800-874-6756, o con la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088), o en www.fda.gov/medwatch.**

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Medicamentos que aumentan el riesgo de desequilibrio electrolítico y de líquidos. (7.1)

Consulte la **sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la Guía del medicamento.**

Revisado: 6/2023

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

1	INDICACIONES Y USO
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Instrucciones importantes para la preparación y administración
2.2	Dosificación recomendada en dosis divididas (2 días)
2.3	Instrucciones de preparación y administración
3	CONCENTRACIÓN Y PRESENTACIÓN DE DOSIS
4	CONTRAINDICACIONES
5	ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
5.1	Alteraciones electrolíticas y de líquidos graves
5.2	Arritmias cardíacas
5.3	Convulsiones
5.4	Uso en pacientes con riesgo de daño renal
5.5	Úlceras en la mucosa colónica y colitis isquémica
5.6	Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave
5.7	Aspiración
5.8	Reacciones de hipersensibilidad
6	REACCIONES ADVERSAS
6.1	Experiencia en ensayos clínicos
6.2	Experiencia poscomercialización

7	INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
7.1	Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de alteraciones electrolíticas y de líquidos
7.2	Posible reducción de la absorción de medicamentos
7.3	Laxantes estimulantes
8	USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
8.1	Embarazo
8.2	Lactancia
8.4	Uso pediátrico
8.5	Uso geriátrico
8.6	Disfunción renal
10	SOBREDOSIS
11	DESCRIPCIÓN
12	FARMACOLOGÍA CLÍNICA
12.1	Mecanismo de acción
12.3	Farmacocinética
14	ESTUDIOS CLÍNICOS
16	SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO
17	INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1	INDICACIONES Y USO
SUFLAVE está indicado para la limpieza del colon en preparación para la colonoscopia en adultos.	
2	DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
2.1	Instrucciones importantes para la preparación y administración
<ul style="list-style-type: none">Corregir las alteraciones electrolíticas y de líquidos antes de iniciar el tratamiento con SUFLAVE [consulte Advertencias y precauciones (5.1)]Se requieren dos dosis de SUFLAVE como preparación total para una colonoscopia. Cada dosis de SUFLAVE equivale a un frasco con un sobre saborizante.Reconstituir cada frasco con agua antes de la ingestión. No se debe reconstituir SUFLAVE con líquidos distintos del agua y/o añadir espesantes a base de almidón al frasco mezclador [consulte Advertencias y precauciones (5.7)].Se debe beber 16 onzas de agua adicionales después de cada dosis de SUFLAVE.Consumir un desayuno bajo en residuos el día anterior a la colonoscopia. Después del desayuno, solo ingerir líquidos claros hasta 2 horas antes de la colonoscopia.<ul style="list-style-type: none">No comer alimentos sólidos, no beber leche ni consumir nada de color rojo ni morado.No beber alcohol.No usar otros laxantes mientras tome SUFLAVE [consulte Interacciones farmacológicas (7.3)].No tomar medicamentos por vía oral una hora antes del inicio de cada dosis de SUFLAVE [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].Si está tomando antibióticos de las familias de la tetraciclina o fluoroquinolona, hierro, digoxina, clorpromazina o penicilamina, debe tomar estos medicamentos al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de la administración de cada dosis de SUFLAVE [consulte Interacciones farmacológicas (7.2)].Suspender el consumo de líquidos al menos 2 horas antes de la colonoscopia.Si presenta náuseas, hinchazón o cólicos abdominales, debe interrumpir o reducir el ritmo de consumo de la solución y beber agua hasta que los síntomas disminuyan.	
2.2	Dosificación recomendada en dosis divididas (2 días)
El esquema de dosis dividida (dos días) recomendado consiste en dos dosis de SUFLAVE:	
<ul style="list-style-type: none"><i>Día 1, dosis 1; noche previa a la colonoscopia:</i> 1 frasco con un sobre saborizante<i>Día 2, dosis 2; mañana de la colonoscopia (de 5 a 8 horas previas a la colonoscopia y no antes de 4 horas después de iniciar la dosis 1):</i> 1 frasco con un sobre saborizante	
2.3	Instrucciones de preparación y administración
El día anterior a la colonoscopia: <ul style="list-style-type: none">Consumir un desayuno con pocos residuos. Ejemplos de alimentos bajos en residuos: pan blanco, bizcochos, magdalenas (sin trigo), copos de maíz, huevos, crema de trigo, sémola de maíz, yogur, requesón, café, té, zumo sin pulpa, fruta (sin piel ni semillas).Luego del desayuno, solo puede consumir líquidos claros hasta después de la colonoscopia. Algunos ejemplos de líquidos claros: agua, zumo de fruta (sin pulpa), limonada, café solo, té (sin nata ni crema no láctea), caldo de pollo, gelatina (sin fruta ni cobertura).No debe ingerir líquidos rojos ni morados, leche ni bebidas alcohólicas.	

Día 1, dosis 1: al principio de la noche anterior a la colonoscopia:

- Abrir un sobre saborizante y verter el contenido en el frasco.
- Llenar el frasco suministrado con agua tibia hasta la marca de llenado. Cerrar el frasco y agitar suavemente para disolver todo el polvo. Para mejorar el sabor, refrigerar la solución durante una hora antes de beberla. No congelar. Usar en un plazo de 24 horas.
- Beber 8 onzas de la solución cada 15 minutos hasta que el frasco esté vacío.
- Beber 16 onzas adicionales de agua durante la noche.

Si presenta náuseas, hinchazón o cólicos abdominales, debe interrumpir o reducir el ritmo de consumo de la solución y beber agua hasta que los síntomas disminuyan.

Día 2, dosis 2; la mañana de la colonoscopia (de 5 a 8 horas antes de la colonoscopia y no antes de 4 horas después de iniciar la dosis 1):

Continuar bebiendo solo líquidos claros hasta después de la colonoscopia.

- Repetir los pasos 1 al 3 del día 1, dosis 1.
- Beber 16 onzas adicionales de agua durante la mañana.
- Suspender la ingesta de líquidos al menos 2 horas antes de la colonoscopia.
 - Si presenta náuseas, hinchazón o cólicos abdominales, debe interrumpir o reducir el ritmo de consumo de la solución y beber agua hasta que los síntomas disminuyan.

Almacenamiento de la solución reconstituida

Después de reconstituir, mantener la solución refrigerada entre 2 °C y 8 °C (36 °F y 46 °F). No congelar. Desechar la solución que no se utilice después de 24 horas.

3 CONCENTRACIÓN Y PRESENTACIÓN DE DOSIS

SUFLAVE se suministra en forma de polvo blanco para reconstituir y está disponible en un envase de cartón que contiene dos frascos y dos sobres saborizantes.

- Cada frasco contiene 178.7 g de polietilenglicol 3350, 7.3 g de sulfato de sodio, 1.12 g de cloruro de potasio, 0.9 g de sulfato de magnesio y 0.5 g de cloruro de sodio. El frasco contiene saborizante de lima limón.

Cuando se diluye según las instrucciones, la solución es ligeramente turbia o turbia.

4 CONTRAINDICACIONES

SUFLAVE está contraindicado en los siguientes casos:

- Obstrucción intestinal o íleo [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Perforación intestinal [consulte Advertencias y precauciones (5.6)]
- Colitis tóxica o megacolon tóxico
- Retención gástrica
- Hipersensibilidad a alguno de los ingredientes de SUFLAVE [consulte Advertencias y precauciones (5.8)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Alteraciones electrolíticas y de líquidos graves

Indicar a todos los pacientes que se hidratan de forma adecuada antes, durante y después del uso de SUFLAVE. Si un paciente presenta vómitos o signos de deshidratación considerables después de tomar SUFLAVE, considerar la realización de análisis de laboratorio luego de la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN).

Los productos de preparación intestinal pueden causar alteraciones de líquidos y electrolitos, las cuales a su vez pueden dar lugar a reacciones adversas graves como arritmias cardíacas, convulsiones y disfunción renal [consulte Reacciones adversas (6.2)]. Corregir las alteraciones electrolíticas y de líquidos antes de iniciar el tratamiento con SUFLAVE. Use SUFLAVE con precaución en el caso de pacientes con afeciones, o que están usando medicamentos [tales como diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ECA) o antagonistas de los receptores de angiotensina (ARA)] que aumentan el riesgo de alteraciones electrolíticas y de líquidos o que podrían aumentar el riesgo de convulsiones, arritmias y disfunción renal [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

5.2 Arritmias cardíacas

Ha habido informes poco frecuentes de arritmias graves relacionadas con el uso de productos laxantes osmóticos iónicos para la preparación intestinal. Estos ocurren predominantemente en pacientes con factores de riesgo cardíaco y alteraciones electrolíticas subyacentes. Se debe tener precaución al recetar SUFLAVE a pacientes con riesgo elevado de sufrir arritmias (p. ej., pacientes con antecedentes de intervalo QT prolongado, arritmias no controladas, infarto de miocardio reciente, angina inestable, insuficiencia cardíaca congestiva o miocardiopatía). Considerar la realización de un electrocardiograma antes de la dosis y después de la colonoscopia en pacientes que presentan mayor riesgo de sufrir arritmias cardíacas graves.

5.3 Convulsiones

Ha habido informes de convulsiones tónicoclónicas generalizadas y/o pérdida de la conciencia relacionadas con el uso de productos para preparación intestinal en pacientes sin antecedentes de convulsiones. Los casos de convulsiones se asociaron con alteraciones electrolíticas (p. ej., hiponatremia, hipocalcemia, hipocalcemia e hipomagnesemia) y osmotalidad sérica baja. Las alteraciones neurológicas se resolvieron con la corrección de las alteraciones electrolíticas y de líquidos.

Se debe tener precaución al recetar SUFLAVE a pacientes con antecedentes de convulsiones y pacientes con mayor riesgo de sufrir convulsiones, incluidos los pacientes que toman medicamentos que reducen el umbral convulsivo (p. ej., antidepressivos tricíclicos), pacientes en abstinencia de alcohol o benzodiazepinas, o pacientes con sospecha o diagnóstico de hiponatremia [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)].

5.4 Uso en pacientes con riesgo de daño renal

Se debe tener precaución al usar SUFLAVE en pacientes con disfunción renal o pacientes que usan medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal (como por ejemplo, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina o antiinflamatorios no esteroideos) [consulte Interacciones farmacológicas (7.1)]. Estos pacientes pueden correr el riesgo de sufrir daño renal. Se debe asesorar a estos pacientes sobre la importancia de la hidratación adecuada con SUFLAVE y considerar realizar pruebas de laboratorio al inicio y luego de la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN) en estos pacientes [consulte Uso en poblaciones específicas (8.6)].

5.5 Úlceras en la mucosa colónica y colitis isquémica

Los laxantes osmóticos pueden producir úlceras aftosas en la mucosa colónica y existen informes de casos más graves de colitis isquémica que requirieron hospitalización. El uso simultáneo de laxantes estimulantes y SUFLAVE podría incrementar estos riesgos [consulte Interacciones farmacológicas (7.3)]. Considerar la posible aparición de úlceras en la mucosa consecuencia de la preparación intestinal cuando se interpreten los hallazgos de la colonoscopia en pacientes con sospecha o diagnóstico de enfermedad intestinal inflamatoria.

5.6 Uso en pacientes con enfermedad gastrointestinal grave

Si se sospecha de obstrucción o perforación intestinal, se debe realizar los estudios de diagnóstico apropiados para descartar dichas alteraciones antes de administrar SUFLAVE [consulte Contraindicaciones (4)]. Utilizar con precaución en pacientes con colitis ulcerativa activa grave.

Tabla 1: Reacciones adversas frecuentes* por grupo de tratamiento en pacientes adultos sometidos a colonoscopia en el Estudio 1^a

	SUFLAVE (%) N=233	Polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido ascórbico y ascorbato sódico para la solución oral (%) N= 243
Náuseas	13	9
Distensión abdominal	6	3
Vómitos	6	3
Dolor abdominal [†]	3	4
Cefalea	3	2

*Se notificaron en al menos el 2 % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento.

^a El Estudio 1 no se diseñó para dar soporte a las declaraciones comparativas de SUFLAVE en relación con las reacciones adversas notificadas en esta tabla.

^c El dolor abdominal se define con varios términos similares.

La tabla 2 muestra las reacciones adversas más frecuentes que se notificaron en al menos el 2 % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento del Estudio 2.

Tabla 2: Reacciones adversas frecuentes* por grupo de tratamiento en pacientes adultos sometidos a colonoscopia en el Estudio 2^a

	SUFLAVE (%) N=227	Sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio para solución oral (%) N= 226
Náuseas	7	6
Vómitos	4	7
Cefalea	2	2
Dolor abdominal [†]	3	1
Distensión abdominal	1	1

*Se notificaron en al menos el 2 % de los pacientes de cualquiera de los grupos de tratamiento.

^a El Estudio 2 no se diseñó para dar soporte a las declaraciones comparativas de SUFLAVE en relación con las reacciones adversas notificadas en esta tabla.

^c El dolor abdominal se define con varios ítems similares.

Cambios de laboratorio

Alteraciones electrolíticas

En pacientes con valores iniciales normales, la alteración electrolítica más frecuente tras la administración del fármaco del estudio el día de la colonoscopia fue el aumento de magnesio (Estudio 1: 11 % en pacientes tratados con SUFLAVE y 2 % en pacientes que recibieron el tratamiento activo de referencia; Estudio 2: 12 % en pacientes tratados con SUFLAVE y 11 % en pacientes que recibieron el tratamiento activo de referencia). Estos cambios fueron transitorios y desaparecieron sin intervención.

Parámetros de función renal

En pacientes con valores iniciales normales, se notificaron entre las 48 y 72 horas después de la preparación intestinal: aumento de la creatinina sérica >0.3 mg/dl y/o disminución de la TFGe >25 % en el 2 % de los pacientes tratados con SUFLAVE y en 0 pacientes que recibieron el tratamiento activo de referencia en el Estudio 1; y en el 1 % de los pacientes tratados con SUFLAVE y en el 3 % de los pacientes que recibieron el tratamiento activo de referencia en el Estudio 2. Estos cambios fueron transitorios y se resolvieron.

6.2 Experiencia poscomercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de otros productos a base de polietilenglicol. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Cardiovasculares: arritmia, fibrilación auricular, edema periférico, asistolia, edema pulmonar agudo [consulte Advertencias y precauciones (5.2)].

Gastrointestinal: hemorragia digestiva alta por desgarro de Mallory-Weiss; perforación esofágica generalmente con enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Reacciones de hipersensibilidad: sarpullido, urticaria, prurito, dermatitis, disnea, sensación de opresión torácica y de garganta, fiebre, angioedema, anafilaxia y shock anafiláctico [consulte Advertencias y precauciones (5.8)].

Sistema nervioso: temblores, convulsiones [consulte Advertencias y precauciones (5.3)]

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Medicamentos que pueden aumentar el riesgo de alteraciones electrolíticas y de líquidos

Se debe tener precaución al recetar SUFLAVE a pacientes en tratamiento con fármacos que aumentan el riesgo de alteraciones electrolíticas y de líquidos, o que pueden aumentar el riesgo de convulsiones, arritmias e intervalo QT prolongado en el contexto de alteraciones electrolíticas y de líquidos [consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)].

7.2 Posible reducción de la absorción de medicamentos

SUFLAVE puede reducir la absorción de otros fármacos administrados conjuntamente [consulte Dosis y administración (2.1)]:

- Los medicamentos por vía oral deben administrarse como mínimo una hora antes de iniciar cada dosis de SUFLAVE.
- Los antibióticos de las familias de la tetraciclina o fluoroquinolona, hierro, digoxina, clorpromazina y penicilamina deben administrarse al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de cada dosis de SUFLAVE para evitar la quelación con magnesio.

7.3 Laxantes estimulantes

El uso conjunto de laxantes estimulantes y SUFLAVE puede aumentar el riesgo de sufrir úlceras de la mucosa o colitis isquémica. Evitar los laxantes estimulantes (p. ej., bisacodilo, picosulfato sódico) mientras use SUFLAVE [consulte Advertencias y precauciones (5.5)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles acerca del uso de SUFLAVE durante el embarazo para evaluar el riesgo en la relación del fármaco con defectos congénitos importantes, aborto espontáneo o resultados maternos o fetales adversos. No se han realizado estudios de reproducción animal con polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio (SUFLAVE).

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de desarrollar defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en la población indicada. Todos los embarazos presentan un riesgo de acontecimientos de defectos congénitos, abortos espontáneos u otros resultados adversos. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de desarrollar defectos congénitos importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay datos disponibles acerca de la presencia de SUFLAVE en la leche humana o animal, ni de los efectos en lactantes o en la producción de la leche.

Deben considerarse los efectos de la lactancia en el desarrollo y la salud junto con la necesidad clínica de la madre de recibir SUFLAVE y cualquier posible efecto adverso de SUFLAVE en lactantes o en una afección materna subyacente.

8.4 Uso pediátrico

Aún no se han establecido la seguridad y eficacia de SUFLAVE en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

De los 460 pacientes que recibieron SUFLAVE en ensayos clínicos, 125 (27 %) eran mayores de 65 años. No se observaron diferencias en la eficacia de SUFLAVE entre pacientes geriátricos y pacientes más jóvenes. Entre los pacientes geriátricos, se notificó con mayor frecuencia disminución de la presión arterial el día de la colonoscopia con SUFLAVE que con el tratamiento activo de referencia en el Estudio 1 (6 % en pacientes tratados con SUFLAVE y 1 % en pacientes que recibieron el tratamiento activo de referencia) y en el Estudio 2 (3 % en pacientes tratados con SUFLAVE y 0 % en los que recibieron el tratamiento activo de referencia) [*consulte Estudios clínicos (14)*].

Los pacientes geriátricos son más propensos a presentar reducción en la función hepática, renal o cardíaca, y pueden ser más susceptibles a presentar reacciones adversas causadas por las alteraciones electrolíticas y de líquidos [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. Indicar a todos los pacientes geriátricos que se hidraten de forma adecuada antes, durante y después del uso de SUFLAVE.

8.6 Disfunción renal

Se debe administrar SUFLAVE con precaución en pacientes que tienen disfunción renal o que toman medicamentos concomitantes que pueden afectar la función renal. Estos pacientes pueden correr el riesgo de sufrir daño renal. A estos pacientes se les debe explicar la importancia de la hidratación adecuada antes, durante y después del uso de SUFLAVE; y considerar la realización de pruebas de laboratorio antes y después de la colonoscopia (electrolitos, creatinina y BUN) [*consulte Advertencias y precauciones (5.4)*].

10 SOBREDOSIS

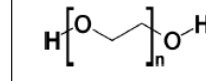
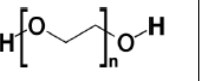
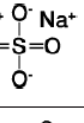
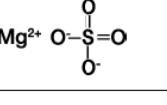
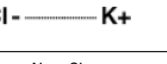
La administración excesiva de una dosis superior a la recomendada de SUFLAVE puede ocasionar alteraciones electrolíticas graves, así como deshidratación e hipovolemia, con signos y síntomas de dichas alteraciones [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)*]. Monitoree las alteraciones electrolíticas y de líquidos, y trátelas de acuerdo con los síntomas.

11 DESCRIPCIÓN

SUFLAVE (polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio para solución oral) es un laxante osmótico que se comercializa en dos frascos y dos sobres saborizantes para solución oral.

Los principios activos que contiene SUFLAVE se describen en la tabla 3.

Tabla 3: Ingredientes activos de SUFLAVE

Nombre químico	Formula química	Peso molecular promedio (g/mol)	Estructura química
Polietilenglicol 3350, USP		3350	
Sulfato de sodio, USP	Na ₂ SO ₄	142.04	
Sulfato de magnesio, USP	MgSO ₄	120.37	
Cloruro de potasio, USP	KCl	74.55	
Cloruro de sodio, USP	NaCl	58.44	Na ⁺ Cl ⁻

Cada frasco contiene 178.7 g de polietilenglicol 3350, 7.3 g de sulfato de sodio, 1.12 g de cloruro de potasio, 0.9 g de sulfato de magnesio y 0.5 g de cloruro de sodio, además de los siguientes excipientes: advantame, saborizante de lima limón y neotame.

Cada sobre saborizante contiene ácido cítrico anhídrido, dióxido de silicio coloidal, ácido málico y sucralosa.

Cada dosis de solución oral reconstituida es un litro de líquido entre ligeramente turbio y turbio que contiene 178.7 g de polietilenglicol 3350, 7.3 g de sulfato de sodio, 1.12 g de cloruro de potasio, 0.9 g de sulfato de magnesio y 0.5 g de cloruro de sodio y los siguientes excipientes: advantame, ácido cítrico anhídrido, dióxido de silicio coloidal, saborizante de lima limón, ácido málico, neotame y sucralosa.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

El modo de acción principal es el efecto osmótico del polietilenglicol 3350, del sulfato de sodio y del sulfato de magnesio, que actúa como laxante. La consecuencia fisiológica es un aumento en la retención de agua en el lumen del colon, lo que ocasiona heces sueltas.

12.3 Farmacocinética

Después de la administración de la primera dosis de SUFLAVE en 18 sujetos sanos, se alcanzó un promedio de concentración plasmática máxima (C_{max}) ± DE del polietilenglicol 3350 de 3.4 ± 1.4 mcg/ml a las 4 horas; y se alcanzó un promedio de C_{max} sérica ± DE del sulfato de 27.0 ± 11.4 mcg/ml a las 6 horas. Tras la administración de la segunda dosis de SUFLAVE (aproximadamente 12 horas más tarde), se alcanzó un promedio de C_{max} ± DE del polietilenglicol 3350 de 2.9 ± 0.97 mcg/ml a las 4 horas; y se alcanzó un promedio de C_{max} sérica ± DE del sulfato de 29.2 ± 11.0 mcg/ml a las 3 horas. Las concentraciones de sulfato estaban por debajo del límite de cuantificación (19.2 mcg/ml) en todos los sujetos en el tercer día de seguimiento. Las concentraciones de polietilenglicol 3350 estaban por debajo del límite de cuantificación (LOQ 0.01 mcg/ml) en 16 de 18 sujetos en el séptimo día de seguimiento.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia en la limpieza de colon de SUFLAVE se evaluó en dos ensayos multicéntricos, aleatorizados, ciegos (simple) con tratamientos activos de referencia (Estudio 1 y Estudio 2). En dichos ensayos se incluyeron pacientes adultos que se sometieron a colonoscopias para detección y supervisión del cáncer colorrectal o colonoscopias de diagnóstico, incluidos los pacientes con dolor abdominal, diarrea, estreñimiento y enfermedad intestinal inflamatoria no grave.

En el Estudio 1 (NCT04446299), se incluyeron 471 pacientes adultos en el análisis de eficacia. Los pacientes se encontraban en el rango de edades de 20 a 84 años (mediana de edad de 58 años) y el 54 % eran mujeres. La distribución por razas era la siguiente: 70 % blancos, 27 % afroamericanos, 2 % asiáticos y 1 % indios americanos o nativos de Alaska. El 8 % de la población era hispana o latina. Los pacientes fueron aleatorizados en uno de los dos siguientes tratamientos de preparación del colon: SUFLAVE o polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ácido ascórbico y ascorbato sódico en solución oral. Ambos preparados se administraron de acuerdo con un esquema de dosis dividida [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. Los pacientes que recibieron SUFLAVE fueron limitados a un desayuno con pocos residuos seguido de líquidos claros el día previo a la colonoscopia; los pacientes que recibieron la preparación del intestino con el tratamiento activo de referencia estaban autorizados a ingerir un desayuno normal y un almuerzo ligero, seguidos de líquidos claros y/o yogur en la cena el día antes de la colonoscopia.

En el Estudio 2 (NCT04446312), se incluyeron 450 pacientes adultos en el análisis de eficacia. Los pacientes se encontraban en el rango de edades de 18 a 80 años (mediana de edad de 57 años) y el 58 % eran mujeres. La distribución por razas era la siguiente: 85 % blancos, 10 % afroamericanos, 3 % asiáticos y <1 % indios americanos o nativos de Alaska. El 21 % de la población era hispana o latina. Los pacientes fueron aleatorizados en uno de los dos siguientes tratamientos de preparación del colon: SUFLAVE o sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio en solución oral. Ambos preparados se administraron de acuerdo con un esquema de dosis dividida [*consulte Dosis y administración (2.2)*]. Los pacientes que recibieron SUFLAVE fueron limitados a un desayuno con pocos residuos seguido de líquidos claros el día previo a la colonoscopia; los pacientes que recibieron la preparación del intestino con el tratamiento activo de referencia estaban autorizados a ingerir un desayuno ligero, seguido de líquidos claros el día antes de la colonoscopia.

El criterio principal de valoración de la eficacia en cada ensayo fue la proporción de pacientes con resultados adecuados en la limpieza de colon, conforme a la evaluación del colonoscopista que utilizó la escala de cuatro puntos descrita en la tabla 4. El resultado adecuado se definió como una evaluación global de limpieza de 3 (Buena) o 4 (Excelente).

Tabla 4: Descripción del puntaje de colonoscopia

Puntaje	Grado	Descripción
1	Deficiente	Gran cantidad de residuos fecales, se requiere preparación adicional del intestino.
2	Regular	Cantidad suficiente de heces incluso después del lavado y la succión que impiden la visualización clara de la mucosa colónica completa.
3	Buena	Heces y líquido que requieren lavado y succión, pero aún se logra la visualización clara de la mucosa colónica completa.
4	Excelente	Tan solo pequeñas cantidades de heces/líquido que pueden succionarse fácilmente; se logra una visualización clara de la mucosa colónica completa.

Los resultados del criterio principal de valoración de los Estudios 1 y 2 se muestran en la tabla 5. En ambos ensayos, SUFLAVE no tuvo resultados inferiores a los del tratamiento activo de referencia.

Tabla 5: Proporción de pacientes adultos con resultados generales adecuados en la limpieza* en dos ensayos controlados con un tratamiento de dosis dividida

Estudio	SUFLAVE % (n/N)	Tratamiento activo de referencia % (n/N)	SUFLAVE/Tratamiento activo de referencia	
			Diferencia ^b (%)	Intervalo de confianza del 95 % ^b
Estudio 1	93 % (215/232)	89 % ^c (212/239)	3.4 %	(-1.7 %, 8.5 %) ^e
Estudio 2	94 % (212/226)	94 % ^d (211/224)	0.2 %	(-4.0 %, 4.3 %) ^e

* El resultado adecuado se definió como una evaluación de la limpieza general de 3 (Buena) o 4 (Excelente) por parte del colonoscopista desconocedor del tratamiento; los puntajes se asignaron al retirar el colonoscopio.

^b Las diferencias de riesgo frecuente y los intervalos de confianza se ajustaron al centro del estudio según el método de Mantel-Haenszel.

^c El tratamiento activo de referencia en el Estudio 1 estaba compuesto de lo siguiente: polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, ascorbato sódico y ácido ascórbico en solución oral.

^d El tratamiento activo de referencia en el Estudio 2 estaba compuesto de una solución oral de sulfato de sodio, sulfato de potasio y sulfato de magnesio, y no se demostró inferioridad.

16 SUMINISTRO/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

SUFLAVE (polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio para solución oral) se suministra en forma de un polvo blanco para reconstitución y tiene sabor a lima limón.

Cada caja de SUFLAVE (NDC 52268-550-01) contiene:

- Dos frascos, cada frasco (NDC 52268-551-01) tiene un mecanismo de cierre a prueba de niños y contiene un polvo blanco de 178.7 g de polietilenglicol 3350, 7.3 g de sulfato de sodio, 1.12 g de cloruro de potasio, 0.9 g de sulfato de magnesio y 0.5 g de cloruro de sodio para reconstituir. El frasco también tiene saborizante de lima limón.
- Dos sobres saborizantes (NDC 52268-552-01).

Almacenamiento

Almacenar SUFLAVE a temperatura ambiente entre 20 °C y 25 °C (68 °F y 77 °F), se permiten oscilaciones de 15 °C a 30 °C (59 °F a 86 °F). Consulte la temperatura ambiente controlada por USP.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

Indique al paciente que lea la etiqueta para el paciente aprobada por la FDA (Guía del medicamento e Instrucciones de uso).

Instrucciones para el paciente:

- Se requiere la administración de dos dosis de SUFLAVE como preparación total para una colonoscopia.
- Debe reconstituir cada frasco con agua antes de la ingestión.
- Debe beber 16 onzas de agua adicionales después de cada dosis de SUFLAVE.
- Debe hidratarse adecuadamente con líquidos claros antes, durante y después del uso de SUFLAVE para prevenir la deshidratación [*consulte Advertencias y precauciones (5.1)*]. En las instrucciones de uso encontrará ejemplos de líquidos claros.
- Si presenta náuseas, hinchazón o cólicos abdominales, debe interrumpir o reducir el ritmo de consumo de la solución y beber agua hasta que los síntomas disminuyan.
- No use otros laxantes mientras toma SUFLAVE.
- No beba leche, ni consuma nada de color rojo ni morado.
- No beba alcohol.
- No tome medicamentos por vía oral en el lapso de una hora antes del inicio de cada dosis de SUFLAVE [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].
- Si está tomando antibióticos de las familias de la tetraciclina o fluoroquinolona, hierro, digoxina, clorpromazina o penicilamina, debe tomar estos medicamentos al menos 2 horas antes y no menos de 6 horas después de la administración de cada dosis de SUFLAVE [*consulte Interacciones farmacológicas (7.2)*].
- Termine de beber el SUFLAVE y el agua requerida al menos dos horas antes de la colonoscopia.
- Comuníquese con su proveedor de atención médica si presenta vómitos considerables o signos de deshidratación después de tomar SUFLAVE o si experimenta arritmias cardíacas o convulsiones [*consulte Advertencias y precauciones (5.1, 5.2, 5.3)*].
- Busque atención médica inmediata en caso de presentar signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad [*consulte Advertencias y precauciones (5.8)*].

Fabricado por:

Braintree Laboratories, Inc.
270 Centre Street
Holbrook, MA 02343

Visite www.sebelapharma.com para obtener información para el paciente.

© Braintree Laboratories, Inc.

Guía del medicamento

SUFLAVE™

(polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio para solución oral)

Lea y comprenda las siguientes instrucciones de la guía del medicamento **al menos 2 días antes** de su colonoscopia y nuevamente antes de tomar SUFLAVE.

¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SUFLAVE?

SUFLAVE y otras preparaciones del intestino pueden causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

Pérdida grave de líquido corporal (deshidratación) y cambios en las sales (electrolitos) de su sangre.

Estos cambios pueden ocasionar lo siguiente:

- latidos cardíacos irregulares que pueden causar la muerte;**
- convulsiones;** esto puede ocurrir incluso si nunca tuvo convulsiones; y
- problemas renales.**

Sus posibilidades de presentar pérdida de líquidos y cambios en las sales del cuerpo con SUFLAVE son mayores si usted:

- tiene problemas cardíacos;
- tiene problemas renales;
- toma diuréticos, medicamentos para la presión sanguínea elevada (antihipertensivos) o antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

Informe a su proveedor de atención médica de inmediato si presenta alguno de los siguientes síntomas de pérdida excesiva de líquidos corporales (deshidratación) mientras toma SUFLAVE:

- vómitos
- mareos
- orinar con menor frecuencia de lo normal
- dolor de cabeza

Consulte “¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SUFLAVE?” para obtener más información sobre los efectos secundarios.

¿Qué es SUFLAVE?

SUFLAVE es un medicamento recetado en adultos que se indica para limpiar el colon antes de realizar una colonoscopia.

SUFLAVE limpia el colon al ocasionarle diarrea (heces sueltas). La limpieza del colon ayuda a su proveedor de atención médica a ver el interior de su colon con mayor claridad durante la colonoscopia.

Se desconoce la seguridad y eficacia de SUFLAVE en niños.

No tome SUFLAVE si su proveedor de atención médica le ha indicado que tiene:

- una obstrucción intestinal o un problema que hace que los alimentos se desplacen muy lentamente a través de sus intestinos (ileo);
- un orificio en la pared de su estómago o intestino (perforación intestinal);
- los intestinos muy dilatados (colitis tóxica o megacolon tóxico);
- problemas para evacuar alimentos y líquidos del estómago (retención gástrica);
- alergia a alguno de los ingredientes del SUFLAVE. Consulte el final de esta Guía del medicamento para obtener una lista completa de los ingredientes de SUFLAVE.

Antes de tomar SUFLAVE, informe a su proveedor de atención médica acerca de todos sus problemas de salud, especialmente si usted:

- tiene problemas de pérdida grave de líquido corporal (deshidratación) y cambios en las sales (electrolitos) de su sangre;
- tiene problemas cardíacos;
- tiene problemas estomacales o intestinales, incluida la colitis ulcerativa;
- tiene problemas para deglutir, tiene reflujo gástrico, o si inhala alimentos o líquidos a los pulmones (aspira) cuando come o bebe;
- tiene antecedentes de convulsiones;
- está dejando de beber alcohol o de tomar benzodiazepinas;
- presenta bajo nivel de sales (sodio) en la sangre;
- tiene problemas renales;
- está embarazada. Se desconoce si SUFLAVE puede dañar al bebé por nacer. Hable con su proveedor de atención médica si está embarazada;
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si SUFLAVE puede transferirse por la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si usted tomará SUFLAVE mientras amamanta.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los medicamentos recetados y de venta libre, las vitaminas y los suplementos herbarios.

SUFLAVE puede afectar la eficacia de otros medicamentos. Los medicamentos que se toman por vía oral una hora antes del inicio de cada dosis de SUFLAVE pueden no absorberse adecuadamente.

Informe especialmente a su proveedor de atención médica si toma:

- medicamentos para tratar el desequilibrio de sales en sangre (electrolitos);
- medicamentos para la presión sanguínea o problemas cardíacos;
- medicamentos para problemas renales;
- medicamentos para las convulsiones;
- diuréticos;
- antiinflamatorios no esteroideos (AINE);
- medicamentos para la depresión u otros problemas mentales;
- laxantes. **No** use otros laxantes mientras toma SUFLAVE;
- espesantes a base de almidón. En los pacientes que tienen problemas de deglución, **no** mezclar SUFLAVE con espesantes a base de almidón.

Los siguientes medicamentos deben tomarse al menos 2 horas antes de iniciar cada dosis de SUFLAVE y como mínimo 6 horas después de haber tomado cada dosis de SUFLAVE:

- tetraciclina
- antibióticos de las familias de la fluoroquinolona
- hierro
- digoxina
- clorpromazina
- penicilamina

Pida a su proveedor de atención médica o farmacéutico una lista de estos medicamentos si no a su está seguro si está tomando alguno de los medicamentos indicados anteriormente.

Conozca los medicamentos que usa y lleve una lista de estos para mostrarla a su proveedor de atención médica y farmacéutico cuando obtiene un nuevo medicamento.

¿Cómo se debe tomar SUFLAVE?

Consulte las instrucciones de uso para obtener las instrucciones para la dosis. Debe leer, entender y seguir estas instrucciones para tomar SUFLAVE de forma correcta.

- Tome SUFLAVE exactamente como su proveedor de atención médica le indique hacerlo.
- La preparación completa para una colonosopia requiere dos dosis de SUFLAVE. Cada dosis de SUFLAVE equivale a un frasco con un sobre saborizante.

- Es importante que beba la cantidad de agua adicional recetada que se indica en las Instrucciones de uso para evitar la pérdida de líquidos (deshidratación).
- SUFLAVE se administra siguiendo un esquema de **dosis dividida**. Para obtener más información, consulte las Instrucciones de uso.

- Todas las personas que toman SUFLAVE deben seguir las siguientes instrucciones generales comenzando 1 día antes de la colonoscopia:
 - Puede consumir un desayuno con pocos residuos. Entre los alimentos bajos en residuos se encuentran: pan blanco, bizcochos, magdalenas (sin trigo), copos de maíz, huevos, crema de trigo, sémola de maíz, yogur, requesón, café, té, zumo sin pulpa y fruta (sin piel ni semillas).
 - A partir del desayuno, beba solo líquidos claros todo el día y el día siguiente hasta 2 horas antes de su colonoscopia. Deje de beber líquidos al menos 2 horas antes de la colonoscopia. Algunos ejemplos de líquidos claros: agua, zumo de fruta (sin pulpa), limonada, café, té (sin nata ni crema no láctea), caldo de pollo, gelatina (sin fruta ni cobertura).
 - Después de tomar la primera dosis de SUFLAVE, si presenta náuseas, distensión o malestar estomacal, espere y no beba la segunda dosis de SUFLAVE hasta que se sienta mejor del estómago. Empiece a tomar la segunda dosis entre 5 y 8 horas antes de la colonoscopia, pero solo si han pasado más de 4 horas desde la toma de la primera dosis.
- Mientras toma SUFLAVE, **no debe**:
 - tomar otros laxantes;
 - tomar medicamentos por vía oral en el lapso de una hora antes del inicio de cada dosis de SUFLAVE;
 - consumir alimentos sólidos, lácteos como leche, ni beber alcohol;
 - comer ni beber nada de color rojo ni morado.

Comuníquese con su proveedor de atención médica de inmediato si después de tomar SUFLAVE presenta vómitos intensos, signos de pérdida excesiva de líquidos (deshidratación), ritmo cardíaco irregular o convulsiones.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de SUFLAVE?

SUFLAVE puede causar efectos secundarios graves, que incluyen:

• **Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo conocer acerca de SUFLAVE?”.**

- Cambios en ciertos análisis de sangre.** Su proveedor de atención médica puede realizar análisis de sangre después de que usted tome SUFLAVE para controlar los cambios en la sangre. Dígale a su proveedor de atención médica si tiene síntomas de una pérdida excesiva de líquidos, que incluyen:
 - vómitos
 - mareos
 - orinar menos de lo habitual
 - problemas para beber líquidos claros
 - náuseas
 - cólicos estomacales (abdominales)
 - distensión
 - cefalea (dolor de cabeza)

- Problemas cardíacos. SUFLAVE puede causar latidos cardíacos irregulares.**
- Convulsiones.**
- Úlceras o problemas intestinales (colitis isquémica).** Consulte a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene dolor intenso en el área del estómago (abdominal) o sangrado rectal.
- Reacciones alérgicas graves.** Obtenga ayuda médica de inmediato si presenta signos y síntomas de una reacción alérgica grave mientras toma SUFLAVE, lo que incluye:
 - dificultad para respirar
 - inflamación de la cara, labios, lengua y garganta
 - sarpullido
 - prurito
 - manchas rojas levantadas en la piel (urticaria)

Los efectos secundarios más comunes de SUFLAVE incluyen:

- náuseas
- distensión estomacal (abdominal)
- vómitos
- dolor estomacal (abdominal)
- dolor de cabeza

Estos no son todos los posibles efectos secundarios de SUFLAVE.

Llame a su médico para obtener asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088 (1-800-332-1088).

¿Cómo se debe almacenar SUFLAVE?

- SUFLAVE se debe almacenar a temperatura ambiente entre 68 °F y 77 °F (20 °C a 25 °C).
- La solución de SUFLAVE (reconstituida) debe almacenarse en el refrigerador a una temperatura entre 36 °F y 46 °F (2 °C a 8 °C). **No** congelar.
- Utilizar la solución de SUFLAVE preparada (reconstituida) en un plazo de 24 horas.
- Después de 24 horas, deseche toda la solución de SUFLAVE preparada (reconstituida) que no haya utilizado.

Mantener SUFLAVE y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general acerca de la seguridad y eficacia del uso de SUFLAVE.

En ocasiones, se recetan medicamentos con propósitos diferentes de los enumerados en una Guía del medicamento. No usar SUFLAVE para una afección para la cual no fue recetado. No administrar SUFLAVE a otras personas, incluso si se someterán al mismo procedimiento que usted. Podría ocasionarles daños.

Puede pedir a su farmacéutico o proveedor de atención médica información que se haya escrito por los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de SUFLAVE?

Ingredientes activos: polietilenglicol 3350, sulfato de sodio, cloruro de potasio, sulfato de magnesio y cloruro de sodio.

Ingredientes inactivos: advantame, ácido cítrico anhídrido, dióxido de silicio coloidal, saborizante de lima limón, ácido málico, neotame y sucralosa.

Fabricado por:

Braintree Laboratories, Inc.
270 Centre Street
Holbrook, MA 02343

Para obtener más información, visite www.braintreeelabs.com o llame al 1-800-874-6756.